

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP2004/013626

17.9.2004

REC'D 11 NOV 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載され  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日      2003年 9月19日  
Date of Application:

出願番号      特願2003-328516  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP2003-328516]

出願人      宇部興産株式会社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年10月28日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川

洋

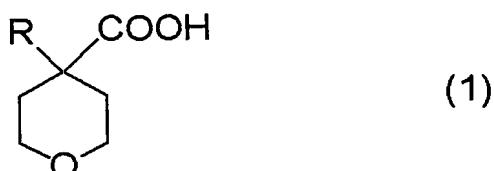
**【書類名】** 特許願  
**【整理番号】** TSP030903  
**【あて先】** 特許庁長官殿  
**【国際特許分類】** C07C309/00  
**C07C309/28**  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 山口県宇部市大字小串1978番地の5  
**【氏名】** 宇部興産株式会社 宇部研究所内  
**西野 繁栄**  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 山口県宇部市大字小串1978番地の5  
**【氏名】** 宇部興産株式会社 宇部研究所内  
**弘津 健二**  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 山口県宇部市大字小串1978番地の5  
**【氏名】** 宇部興産株式会社 宇部研究所内  
**島 秀好**  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 山口県宇部市大字小串1978番地の5  
**【氏名】** 宇部興産株式会社 宇部研究所内  
**岩本 圭司**  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 山口県宇部市大字小串1978番地の5  
**【氏名】** 宇部興産株式会社 宇部研究所内  
**原田 崇司**  
**【特許出願人】**  
**【識別番号】** 000000206  
**【氏名又は名称】** 宇部興産株式会社  
**【代表者】** 常見 和正  
**【手数料の表示】**  
**【予納台帳番号】** 012254  
**【納付金額】** 21,000円  
**【提出物件の目録】**  
**【物件名】** 特許請求の範囲 1  
**【物件名】** 明細書 1  
**【物件名】** 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

金属触媒の存在下、一般式(1)

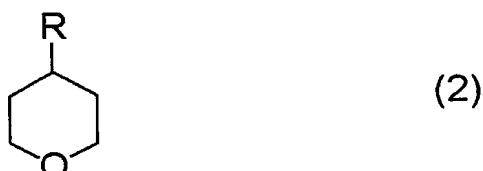
【化1】



(式中、Rは、シアノ基又はカルボキシル基を示す。)

で示される4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸を脱炭酸反応させることを特徴とする、一般式(2)

【化2】



(式中、Rは、前記と同義である。)

で示される、4-置換テトラヒドロピランの製法。

【請求項2】

金属触媒が、銅、鉄、ニッケル、亜鉛からなる群より選ばれる少なくともひとつの金属を含む触媒である請求項1記載の4-置換テトラヒドロピランの製法。

【請求項3】

脱炭酸反応を溶媒中で行う請求項1記載の4-置換テトラヒドロピランの製法。

【請求項4】

溶媒が、三級アミン類、ピリジン類、アミド類、スルホキシド類、或いはそれらと芳香族炭化水素類又は酢酸エステル類との混合溶媒である請求項3記載の4-置換テトラヒドロピランの製法。

【請求項5】

脱炭酸反応温度が50～150℃である請求項1記載の4-置換テトラヒドロピランの製法。

【書類名】明細書

【発明の名称】4-置換テトラヒドロピランの製法

【技術分野】

【0001】

本発明は、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸から4-置換テトラヒドロピランを製造する方法に関する。4-置換テトラヒドロピラン（4-シアノテトラヒドロピラン、テトラヒドロピラン-4-カルボン酸）は、医薬・農薬等の原料や合成中間体として有用な化合物である。

【背景技術】

【0002】

従来、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸から4-置換テトラヒドロピランを製造する方法としては、例えば、4-シアノテトラヒドロピラン-4-カルボン酸を180～200℃に加熱して、単離収率66%で4-シアノテトラヒドロピランを得る方法が知られている（例えば、非特許文献1参照）。また、テトラヒドロピラン-4,4-ジカルボン酸を180℃に加熱して、単離収率85%でテトラヒドロピラン-4-カルボン酸を得る方法が知られている（例えば、非特許文献2参照）。しかしながら、上記いずれの方法においても高い反応温度が必要である上に、収率が低く、4-置換テトラヒドロピランの工業的な製法としては満足するものではなかった。

【0003】

【非特許文献1】J.Chem.Soc., 1930, 2525

【0004】

【非特許文献2】Helv.Chim.Acta., 80, 1528(1997)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、温和な条件下、簡便な方法によって、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸から4-置換テトラヒドロピランを高収率で製造出来る、工業的に好適な4-置換テトラヒドロピランの製法を提供するものである。

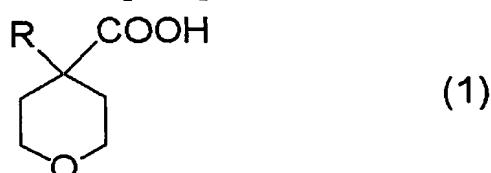
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の課題は、金属触媒の存在下、一般式(1)

【0007】

【化1】



【0008】

(式中、Rは、シアノ基又はカルボキシル基を示す。)  
で示される4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸を脱炭酸反応させることを特徴とする、一般式(2)

【0009】

【化2】



【0010】

(式中、Rは、前記と同義である。)  
で示される、4-置換テトラヒドロピランの製法によって解決される。

**【発明の効果】**

**【0011】**

本発明により、温和な条件下、簡便な方法によって、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸から4-置換テトラヒドロピランを高収率で製造出来る、工業的に好適な4-置換テトラヒドロピランの製法を提供することが出来る。

**【発明を実施するための最良の形態】**

**【0012】**

本発明の脱炭酸反応において使用する4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸は、前記の一般式(1)で示される。その一般式(1)において、Rは、シアノ基又はカルボキシル基を示す。

**【0013】**

本発明の脱炭酸反応において使用する金属触媒とは、銅、鉄、ニッケル、亜鉛からなる群より選ばれる少なくともひとつの金属触媒であり、具体的には、例えば、銅粉、酸化銅(I)、酸化銅(II)、塩化銅(I)、塩化銅(II)、臭化銅(I)、臭化銅(II)等の銅触媒；還元鉄、酸化鉄(II)、酸化鉄(III)、塩化鉄(II)、塩化鉄(III)、臭化鉄(II)、臭化鉄(III)等の鉄触媒；酸化ニッケル(II)、酸化ニッケル(III)、塩化ニッケル(II)、臭化ニッケル(II)、ニッケル(II)アセチルアセトネート、ラネーニッケル等のニッケル触媒；亜鉛粉、塩化亜鉛、臭化亜鉛等の亜鉛触媒が挙げられるが、好ましくは銅粉、酸化銅(I)、還元鉄、ニッケル(II)アセチルアセトネート、亜鉛粉が使用される。なお、これらの金属触媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

**【0014】**

前記金属触媒の使用量は、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸1モルに対して、金属原子換算で、好ましくは0.001～10モル、更に好ましくは0.001～1.0モル、特に好ましくは0.01～0.5モルである。

**【0015】**

本発明の脱炭酸反応は溶媒中で行うのが好ましい。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、水；ジプロピルアミン、ピペリジン、2-ピペコリン等の二級アミン類；トリエチルアミン、トリブチルアミン等の三級アミン類；ピリジン、メチルピリジン、ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；キノリン、イソキノリン、メチルキノリン等のキノリン類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N,N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド、スルホラン等のスルホキシド類；n-プロピルアルコール、n-ブチルアルコール等のアルコール類；ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、シクロプロピルメチルエーテル等のエーテル類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸ブチル等の酢酸エステル類が挙げられるが、好ましくは三級アミン類、ピリジン類、アミド類、スルホキシド類、或いはそれらと芳香族炭化水素類又は酢酸エステル類との混合溶媒、更に好ましくはトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N,N'-ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、或いはそれらとトルエン、酢酸エチル又は酢酸ブチルとの混合溶媒が使用される。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

**【0016】**

前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸1gに対して、好ましくは0.1～100ml、更に好ましくは0.5～50ml、特に好ましくは1～10mlである。

**【0017】**

本発明の脱炭酸反応は、例えば、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸、金属触媒及び溶媒を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは50～150℃、更に好ましくは80～130℃であり、反応圧力は特に制限さ

れない。

**【0018】**

なお、最終生成物である4-置換テトラヒドロピランは、例えば、反応終了後、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

**【実施例】**

**【0019】**

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

**【0020】**

**実施例1 (4-シアノテトラヒドロピランの合成)**

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積2Lのガラス製フラスコに、窒素雰囲気下、酸化銅(I)4.6g(31.9mmol)及びピリジン200gを加え、攪拌しながら100℃まで昇温させた。次いで、純度99%の4-シアノテトラヒドロピラン-4-カルボン酸200g(1.28mol)をピリジン400gに溶解させた液を、反応液の温度を100~110℃に保ちながらゆるやかに滴下して、100~110℃で1時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、攪拌しながら、水500ml、濃塩酸650ml(7.80mol)及びトルエン500mlを順次加えた。水層と有機層(トルエン層)を分離し、水層をトルエン500mlで3回抽出した後、該有機層とトルエン抽出液を合わせて減圧下で濃縮した。得られた濃縮液を減圧蒸留(100~120℃、2.0~2.7kPa)して、無色液体として、純度99% (ガスクロマトグラフィーによる面積百分率) の4-シアノテトラヒドロピラン133.5gを得た(単離収率：93%)。

4-シアノテトラヒドロピランの物性値は以下の通りであった。

**【0021】**

CI-MS(m/e) ; 112(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)) ; 1.63~1.74(2H, m)、1.80~1.89(2H, m)、3.04~3.11(1H, m)、3.43~3.50(2H, m)、3.67~3.75(2H, m)

**【0022】**

**実施例2 (4-シアノテトラヒドロピランの合成)**

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積30mlのガラス製フラスコに、窒素雰囲気下、純度98%の4-シアノテトラヒドロピラン-4-カルボン酸2.0g(12.76mmol)、酸化銅(I)46mg(0.319mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド6.0mlを加え、攪拌しながら110~120℃で1時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却してガスクロマトグラフィーで分析(内部標準法)したところ、4-シアノテトラヒドロピランが1.41g生成していた(反応収率：100%)。

**【0023】**

**実施例3~31 (4-シアノテトラヒドロピランの合成)**

実施例2において、触媒、溶媒、反応時間を変えたこと以外は、実施例2と同様に反応を行った。その結果を表1に示す。

**【0024】**

【表1】

実施例	触媒	溶媒	反応時間(h)	反応吸率(%)
3	酸化銅(I)	リエチルアミン	0.5	98
4	酸化銅(I)	リブチルアミン	0.5	98
5	酸化銅(I)	N-メチルピロリドン	0.5	96
6	酸化銅(I)	N,N-ジメチルアセトアミド	0.5	100
7	酸化銅(I)	NN-ジメチルイミダゾリジン	0.5	100
8	酸化銅(I)	ジメチルスルホキシド	0.5	98
9	酸化銅(I)	2-ピコリン	1	98
10	酸化銅(I)	キリジン	1	100
11	酸化銅(I)	プロピルアルコール	1	84
12	酸化銅(I)	シクロプロピルメチルエーテル	3	92
13	酸化銅(I)	トルエン/トリエチルアミン(=5/1)	1.5	99
14	酸化銅(I)	トルエン/N,N-ジメチルホルムアミド(=5/1)	1.5	98
15	酸化銅(I)	トルエン/N,N-ジメチルアセトアミド(=5/1)	1.5	100
16	酸化銅(I)	トルエン/ジメチルスルホキシド(=5/1)	1.5	100
17	酸化銅(I)	水/N,N-ジメチルホルムアミド(=1/1)	1.5	93
18	酸化銅(I)	酢酸エチル/N,N-ジメチルホルムアミド(=1/5)	1.5	100
19	酸化銅(I)	酢酸エチル/N,N-ジメチラセトアミド(=1/5)	1.5	100
20	酸化銅(I)	酢酸エチル/ジメチルスルホキシド(=1/5)	1.5	100
21	酸化銅(I)	酢酸ブチル/N,N-ジメチルホルムアミド(=5/1)	1.5	100
22	酸化銅(I)	酢酸ブチル/N,N-ジメチラセトアミド(=5/1)	1.5	100
23	酸化銅(I)	酢酸ブチル/ジメチルスルホキシド(=3/2)	1.5	100
24	銅粉	ピリジン	5	90
25	銅粉	N,N-ジメチルホルムアミド	5	95
26	還元鉄 <sup>a)</sup>	N,N-ジメチルホルムアミド	5	97
27	塩化銨(III)	N,N-ジメチルホルムアミド	5	96
28	ニッケル(II)アセチルアセトナート <sup>b)</sup>	ピリジン	1.5	97
29	ラネーニックル <sup>b)</sup>	N,N-ジメチルホルムアミド	5	83
30	亜鉛粉	N,N-ジメチルホルムアミド	3	100
31	塩化亜鉛	N,N-ジメチルホルムアミド	5	100

a) 4-シアノトラヒドロピラン-4-カルボン酸1molに対して0.1モル使用。  
 b) 4-シアノトラヒドロピラン-4-カルボン酸1molに対して0.025g使用。

## 【0025】

## 実施例32 (テトラヒドロピラン-4-カルボン酸の合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積50mlのガラス製フラスコに、窒素雰囲気下、純度100%のテトラヒドロピラン-4,4-ジカルボン酸1.0g(5.74mmol)、酸化銅(I)21mg(0.14mmol)及びピリジン3.0mlを加え、攪拌しながら110~120℃で1時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、水5ml、濃塩酸5ml(60mmol)及び酢酸エチル10mlを順

次加えた。水層と有機層（酢酸エチル層）を分離し、水層を酢酸エチル10mlで3回抽出した後、有機層と酢酸エチル抽出液を合わせて減圧下で濃縮し、白色結晶として、純度100%（示差屈折率による分析値）のテトラヒドロピラン-4-カルボン酸534mgを得た（単離収率：72%）。

テトラヒドロピラン-4-カルボン酸の物性値は以下の通りであった。

【0026】

融点；83～84℃

CI-MS(m/e)；131(M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d<sub>6</sub>, δ (ppm))；1.45～1.60(2H, m)、1.68～1.76(2H, m)、2.40～2.52(1H, m)、3.28～3.37(2H, m)、3.77～3.83(2H, m)、12.19(1H, brs)

【0027】

実施例33（テトラヒドロピラン-4-カルボン酸の合成）

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積50mlのガラス製フラスコに、窒素雰囲気下、純度98%のテトラヒドロピラン-4,4-ジカルボン酸1.0g(5.74mmol)、還元鉄32mg(0.57mmol)及びピリジン3.0mlを加え、攪拌しながら110～120℃で1時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、水5ml、濃塩酸5ml(60mmol)及び酢酸エチル10mlを順次加えた。水層と有機層（酢酸エチル層）を分離し、水層を酢酸エチル10mlで3回抽出した後、有機層と酢酸エチル抽出液を合わせて減圧下で濃縮し、白色結晶として、純度100%（示差屈折率による分析値）のテトラヒドロピラン-4-カルボン酸548mgを得た（単離収率：73%）。

【産業上の利用可能性】

【0028】

本発明は、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸から4-置換テトラヒドロピランを製造する方法に関する。4-置換テトラヒドロピラン（4-シアノテトラヒドロピラン、テトラヒドロピラン-4-カルボン酸）は、医薬・農薬等の原料や合成中間体として有用な化合物である。

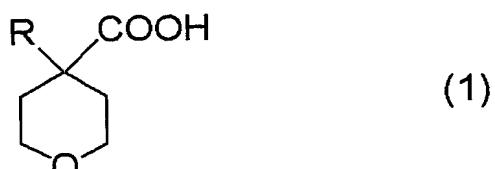
## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】 本発明の課題は、簡便な方法によって、4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸から4-置換テトラヒドロピランを高収率で製造出来る、工業的に好適な4-置換テトラヒドロピランの製法を提供するものである。

【解決手段】 本発明の課題は、金属触媒の存在下、一般式(1)

## 【化1】



(式中、Rは、シアノ基又はカルボキシル基を示す。)  
で示される4-置換テトラヒドロピラン-4-カルボン酸を脱炭酸反応させることを特徴とする、一般式(2)

## 【化2】



(式中、Rは、前記と同義である。)  
で示される、4-置換テトラヒドロピランの製法によって解決される。

【選択図】 なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-328516
受付番号	50301554834
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成15年 9月22日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】	平成15年 9月19日
-------	-------------

特願 2003-328516

出願人履歴情報

識別番号 [000000206]

1. 変更年月日 2001年 1月 4日

[変更理由] 住所変更

住 所 山口県宇部市大字小串1978番地の96  
氏 名 宇部興産株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**